



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Síndrome de Melkersson-Rosenthal e Doença Celíaca - um caso clínico

Miguel Penas da Costa



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Síndrome de Melkersson-Rosenthal e Doença Celíaca - um caso clínico

Miguel Penas da Costa

Orientado por:

Dr. Marco Simão

Maio'2019

Resumo

A doença celíaca (DC) é uma patologia com uma prevalência estimada de 1%, na população geral. Ainda que seja claro que esta patologia se desenvolve em indivíduos geneticamente predispostos em contexto de consumo de glúten, o papel de outros factores ambientais na patogénese desta doença não é ainda totalmente conhecido.

A DC é uma doença autoimune sistémica caracterizada pela presença de sintomas gastrointestinais, nomeadamente sintomas de mal-absorção, dor e distensão abdominal, e/ou extra-gastrointestinais, tais como dermatite herpetiforme, fadiga, anemia ferropénica, cefaleias e depressão.

O diagnóstico, em adultos, caracteriza-se actualmente pela avaliação serológica de anticorpos e análise de biópsias do intestino delgado. A DC pode posteriormente ser classificada consoante as suas características clínicas predominantes e os resultados serológicos e histopatológicos.

O pilar da terapêutica da DC é, ainda, a implementação de uma dieta sem glúten.

O Síndrome de Melkersson-Rosenthal (SMR) é uma patologia rara, de etiologia desconhecida, que consiste numa tríade de edema orofacial persistente ou recorrente, paralisia facial e língua escrotal (fissuras na língua). Raramente se observam os três achados clínicos da tríade característica simultaneamente, até porque estes sinais podem aparecer em diferentes períodos da vida do doente. A característica clínica mais comum é o edema orofacial.

O diagnóstico do SMR é clínico, porém a avaliação histopatológica da pele/mucosa do lábio poderá actuar como auxiliar diagnóstico.

O tratamento baseia-se na administração de corticosteróides.

Este trabalho pretende relatar o caso clínico de uma paciente que, em diferentes períodos da sua vida, foi diagnosticada com ambas as patologias acima referidas e a influência destas nas diferentes esferas da sua saúde.

Palavras-chave: Doença celíaca, Síndrome de Melkersson-Rosenthal, caso clínico.

(Este trabalho é escrito ao abrigo do antigo acordo ortográfico)

Abstract

The prevalence of coeliac disease (CD) among the general population is estimated to be 1%. Although it is well understood that CD develops in genetically predisposed subjects exposed to gluten, the extent of other environmental factors in the pathogenesis of the disease is still not fully known.

CD is a systemic autoimmune disease that can be associated with gastrointestinal symptoms, such as malabsorption findings, abdominal pain and distension, and/or non-gastrointestinal findings, namely dermatitis herpetiformis, fatigue, iron deficiency anemia, migraines and depression.

Diagnosis of CD in adults is currently based on serologic tests in combination with histopathological assessment of small intestinal biopsy specimens. CD can further be classified based on its main clinical findings and serological and histopathological results.

Currently, the main therapeutic intervention for CD is a gluten-free diet.

Melkersson-Rosenthal Syndrome (MRS) is a rare disorder, of unknown etiology, consisting of a triad of persistent or recurrent orofacial edema, facial paralysis and fissured tongue. It is rarely possible to observe all aspects of the classical triad at the same time, since these findings may appear in different times of life cycle. The most common finding is orofacial edema.

MRS is diagnosed based on clinical features, however histopathological evaluation of the lip's skin/mucosa may play an auxiliary role in the diagnosis.

The treatment basis is corticosteroids.

This paper's purpose is to report a clinical case of a patient that, in different life stages, was diagnosed with both pathologies mentioned above, and their impact on her health.

Keywords: Coeliac disease, Melkersson-Rosenthal Syndrome, clinical case.

Índice

Resumo.....	2
Glossário de abreviaturas.....	5
Introdução.....	6
Caso clínico.....	7
Discussão	
Doença celíaca.....	11
Patogénese.....	11
Sinais e sintomas.....	13
Diagnóstico.....	15
Tratamento.....	20
Monitorização da DC e complicações.....	21
Síndrome de Melkersson-Rosenthal.....	23
Sinais e sintomas.....	23
Diagnóstico.....	24
Tratamento.....	26
Conclusão.....	28
Agradecimentos.....	29
Bibliografia.....	30

Glossário de abreviaturas

Ac - Anticorpo
AEM - Anticorpos anti-endomisio
CAA - Células apresentadoras de antígeno
CD - Coeliac disease
DC - Doença celíaca
DCP - Doença celíaca potencial
DCSN - Doença celíaca seronegativa
CHCR - Centro Hospitalar das Caldas da Rainha
CR - Nome da doente
DSG - Dieta sem glúten
EDA - Endoscopia digestiva alta
HSM - Hospital Santa Maria
MRS - Melkersson-Rosenthal Syndrome
PGD - Péptido da gliadina diamidada
R γ LT - Receptor γ dos linfócitos T
SMR - Síndrome de Melkersson-Rosenthal
SU - Serviço de urgência
TAC – Tomografia axial computadorizada
TTG - Transglutaminase

Introdução

A DC, também apelidada de enteropatia sensível ao glúten, é uma doença crónica do tracto digestivo, que consiste numa incapacidade de metabolizar a gliadina, a fração álcool-solúvel do glúten, sendo esta uma proteína comumente encontrada em cereais como cevada, trigo e centeio. Quando os pacientes com DC ingerem gliadina, ocorre uma resposta inflamatória que lesa a mucosa do intestino, resultando numa digestão e absorção pouco eficiente dos nutrientes. A patogénese da DC baseia-se numa combinação entre uma resposta imunológica a um factor ambiental (gliadina) e certos factores genéticos, sendo a perda da tolerância imunológica aos antígenos do péptido de gliadina a alteração central desta doença.

A sintomatologia é diversa, englobando sintomas gastrointestinais e extra-intestinais. No primeiro grupo incluem-se sintomas como diarreia, dor abdominal e outros achados associados à mal-absorção, enquanto no segundo figuram manifestações como anemia, osteopenia e osteoporose, compromisso motor, parestesias, dermatite herpetiforme, alterações hormonais e diátese hemorrágica.

Segundo o Colégio Americano de Gastroenterologia, no processo de diagnóstico de DC, em casos de suspeita, deve-se efectuar uma avaliação serológica, especialmente ao anticorpo (Ac) anti-transglutaminase (TTG), sendo fulcral a realização de biópsias para confirmação diagnóstica, na população adulta.

A dieta sem glúten (DSG) mantém-se actualmente o principal tratamento desta patologia.^{1 2}

O SMR foi inicialmente descrito em 1928 como paralisia facial periférica e edema dos lábios. Em 1931, Rosenthal completou a tríade ao adicionar a presença de língua escrotal ou plicata. A forma clássica do SMR consiste, portanto, na tríade clínica constituída pelos três achados acima citados. Casos que apresentam a tríade completa são bastante raros, sendo mais comum a forma monossintomática ou oligossintomática da doença.

A etiologia do SMR não é clara, porém factores como infecções, predisposição genética, deficiência imune, intolerância alimentar e stress foram apontados como possíveis causas.

O diagnóstico de SMR é efectuado com base nas características clínicas da doença. A avaliação histopatológica de tecido acometido pelo edema orofacial pode revelar a presença de granulomas com células epitelióides, células gigantes de Langerhans com múltiplos núcleos,

infiltração de células mononucleares perivasculares, granulomas não-caseosos, linfedema e fibrose.

O principal tratamento inclui a administração de corticosteroides.³

Caso clínico

CR, sexo feminino, 55 anos, reformada (previamente auxiliar em jardim infantil). Casada. Nasceu e reside nas Caldas da Rainha.

Como antecedentes pessoais relevantes, CR apresenta:

- Amigdalectomia na infância, em contexto de amigdalites de repetição.
- Herpes Simplex, tratado com valanciclovir. A doente refere reactivações ocasionais, não conseguindo especificar a data do primeiro episódio.
- Quadro de disfagia, fraqueza e disfonia com início em 1989, diagnosticado em 1990 como tuberculose, para o qual efectuou um período de 9 meses de tuberculostáticos, com evidente melhoria clínica.
- Quadro de edema da epiglote, em 1993, que motivou a realização de numerosos exames, nomeadamente biópsia e tomografia axial computadorizada (TAC) da região da base da língua e laringe, sem estabelecimento de um diagnóstico definitivo (com rejeição de recorrência da tuberculose). A doente foi tratada com recurso a corticosteróides, com alívio sintomático, e posterior seguimento em consulta de otorrinolaringologia nas Caldas da Rainha.
- Mioma uterino diagnosticado em 2009, abordado por histerosalpingooforectomia.
- Síndrome depressivo, diagnosticado em 2012, com seguimento em psiquiatria e medicada à data da anamnese com duloxetina e diazepam.
- Rinosinusite, documentada por TAC dos seios perinasais em 2012, tratada com furoato de mometasona e rupatadina.
- Osteoporose, diagnosticada em 2012, com seguimento em reumatologia, medicada com ácido alendrónico, colecalciferol e carbonato de cálcio+colecalciferol;

- Bócio multinodular, com alterações documentadas pela primeira vez em TAC e ecografia da tiróide em 2012, e diagnóstico definitivo em 2017, não tendo sido abordado cirurgicamente
- Intolerância à lactose, diagnosticada em 2016, através de prova de tolerância à lactose.
- Perfuração timpânica direita em 2018, tratada em otorrinolaringologia, no Hospital de Santa Maria (HSM).

Em 1995 refere início de queixas de pirose e dor abdominal moderada, que persistiam mesmo com a administração de terapêutica sintomática, que não consegue especificar. Em Dezembro de 1995 é efectuada uma endoscopia digestiva alta (EDA), que evidenciou uma esofagite péptica de grau I no $\frac{1}{3}$ inferior do esófago e mucosa congestionada no vértice do duodeno.

Em 1996, CR refere agravamento do quadro clínico prévio, repetindo-se EDA em Junho e Agosto, as quais manifestaram alterações sobreponíveis à anterior, excepto na mucosa duodenal, que apresentava erosões no bulbo e segunda porção duodenal. Face ao agravamento observado nas EDAs, é sugerida a erradicação do *Helicobacter pylori* (CR não consegue especificar se foi efectuado algum teste para a presença de infecção por este agente). Caso esta não se manifestasse eficaz, dever-se-ia repetir EDA com colheita de biópsias.

Em 1997, associado ao agravamento dos sintomas gástricos referidos previamente, CR refere o aparecimento de novos achados, nomeadamente diarreia de odor fétido e características mucosas, flatulência, perda de peso, fadiga, oligomenorreia, anemia ferropénica e edema dos membros inferiores. Efectua-se nova EDA, com biópsias duodenais, cujo resultado denuncia presença de fragmentos de mucosa duodenal com erosão coberta por tecido inflamatório, sem granulomas, parasitas nem tecido de neoplasia.

Em Maio de 1997, devido à acentuada perda de peso aliada ao elevado aumento da frequência de dejectões diarreicas, CR acorre ao Serviço de Urgência (SU) do Centro Hospitalar das Caldas da Rainha (CHCR), ficando posteriormente internada no mesmo. Durante o internamento, com duração de 10 dias, é efectuado um levantamento mais detalhado da história familiar, concluindo-se que CR possui um irmão e sobrinha diagnosticados com doença celíaca, além de uma prima, já falecida em contexto da mesma doença. A estratégia terapêutica adoptada foi a alteração para uma dieta anti-diarreica com eliminação do glúten e

administração de sucralfato, cloreto de potássio, vitamina K e Fe²⁺, que resultou na melhoria da globalidade do quadro clínico. É efectuada nova EDA, com colheita de biópsia, evidenciando-se a presença de esofagite ligeira com hiperplasia malpighiana e, nas biópsias duodenais, atrofia completa das vilosidades em D1, D2 e transição D2-D3, infiltrado inflamatório constituído por linfócitos e plasmócitos e depleção de células caliciformes, aspectos histopatológicos compatíveis com o diagnóstico de doença celíaca.

Em 2003, CR acorre ao SU no CHCR por queixa de edema facial, mais evidente no lábio superior. Aí é medicada com um corticosteróide, que não consegue especificar, apresentando total reversão do quadro apresentado. O quadro clínico recorreu 3 meses depois, tendo sido tratada novamente com corticosteróides, com reversão da sintomatologia.

Posteriormente, CR refere que os surtos de edema facial recorreram em intervalos progressivamente mais curtos, deslocando-se em cada surto ao SU, onde lhe era administrada a terapêutica já referida. CR refere, contudo, que nos surtos subsequentes não ocorria reversão total do edema facial. Com o intuito de diminuir a frequência dos surtos e solucionar a sintomatologia intercrise, no contexto da consulta de ORL onde era seguida devido ao episódio de edema da glote em 1993, instaura-se uma terapêutica corticosteróide permanente, que com sucesso diminui a frequência de ocorrência do edema facial.

Em 2008, após realização de biópsia da pele/mucosa da face interna do lábio, com resultado compatível com hipótese clínica de angioedema, CR é encaminhada para a consulta de imunoalergologia do Hospital Santa Maria (HSM), especialidade inexistente no CHCR na altura.

Durante os 3 anos seguintes é registado um agravamento das queixas, que a doente associava com o stress emocional e com episódios de reactivação do herpes simplex, com persistência do edema, mesmo com a terapêutica corticosteróide vigente. Segundo relato da doente, o agravamento do edema foi particularmente evidente no período coincidente com a histerosalpingooforectomia.

Em 2011, em contexto de transição de médico de imunoalergologia, é aferida de forma mais detalhada a história clínica de CR, apurando-se que esta havia apresentado anteriormente fissuras na língua, sendo igualmente observada uma ligeira assimetria facial. No mesmo ano é efectuada nova biópsia ao lábio superior, que relata: “dispersos na derme profunda observam-se esboços de pequenos granulomas epitelióides que poderão corresponder a queilite granulomatosa, a correlacionar com a clínica”. De acordo com os novos

dados apurados, é estabelecido o diagnóstico de Síndrome de Melkersson-Rosenthal, estabelecendo-se terapêutica inicial com prednisolona, deflazacorte e ranitidina.

Desde o momento do diagnóstico até à actualidade, a evolução do SMR foi caracterizada por frequentes períodos de agravamento intercalados com períodos de controlo sintomático. Durante este período CR foi diagnosticada com osteoporose, bócio multinodular, rinosinusite e intolerância à lactose, situações que, ainda que diversas, contribuíram globalmente para um agravamento do stress emocional percebido pela doente. Estes factores despoletantes, aliados ao stress naturalmente associado ao emprego e situação familiar e às sucessivas tentativas de diminuição da dosagem dos corticoesteróides, propiciaram o desenvolvimento dos frequentes surtos de edema orofacial de CR (Figura 1).



Figura 1. Imagens de diferentes surtos de edema orofacial.

Atendendo à ansiedade e sintomatologia depressiva gerada pelos referidos surtos, CR é encaminhada em 2016 para a consulta de psiquiatria, que mantém ainda hoje, onde é reajustada a sua terapêutica com o intuito de alcançar um melhor controlo da sintomatologia ansiogénica e depressiva.

Em 2012, no seguimento de uma TAC aos seios perinasais que apresentou “aspectos de desmineralização óssea”, é solicitada uma densitometria óssea ao colo do fémur e coluna lombar. Esta revelou valores dentro dos parâmetros da normalidade no colo femoral, sendo compatíveis com osteoporose na coluna lombar, pelo que se instituiu terapêutica com cálcio D-glucarato e ácido alendrónico. Actualmente, é possível constatar, através das densitometrias ósseas, que a osteoporose de CR sofreu uma evolução com “agravamento da osteoporose na coluna” e “discreta osteopenia no colo femoral”.

Discussão

DOENÇA CELÍACA

A DC ocorre em aproximadamente 1% dos indivíduos na generalidade das populações. A taxa de diagnóstico tem aumentado progressivamente, facto aparentemente associado a um verdadeiro aumento na incidência, e não a um aumento da consciencialização e detecção da doença.⁴

A DC apresenta uma diferente taxa de diagnóstico entre o sexo feminino e masculino, com um rácio de 2 a 3:1. Esta assimetria pode reflectir numerosos factores, nomeadamente a maior incidência de patologias autoimunes em mulheres no geral, a sua maior regularidade e atenção aos cuidados de saúde e a maior probabilidade de indivíduos do sexo feminino desenvolverem sintomatologia.

Esta patologia é considerada comum na Europa, nos EUA, na Austrália, México e em alguns países da América do Sul,⁵ existindo a nível mundial diferenças na prevalência que não podem ser explicadas pelos factores genéticos e ambientais conhecidos. Na Europa, por exemplo, a Alemanha apresenta uma prevalência menor (0,7%) que outros países, registando-se a prevalência mais alta na Suécia e Finlândia (2,4%).⁶ Nos EUA a prevalência nos Afro-Americanos é baixa quando comparada com a da população de etnia branca.⁴

A prevalência de DC é igualmente superior em doentes com diversas patologias autoimunes, como diabetes mellitus tipo 1, tiroidite autoimune, síndrome de Sjögren, défice específico de IgA e psoríase, assim como em indivíduos com doenças genéticas como síndrome de Down ou síndrome de Turner.^{5 7}

Patogénese

Glúten

O factor ambiental mais relevante no desenvolvimento da DC é o glúten. Glúten é o termo atribuído ao composto de proteínas de armazenamento denominadas prolaminas e glutelinas, presentes no trigo, cevada e centeio. Estas prolaminas e glutelinas sofrem uma digestão incompleta pelo ácido gástrico, pancreático e pelas proteases secretadas nas microvilosidades do intestino delgado, gerando-se péptidos longos (até 33 aminoácidos). Estes

péptidos entram na lâmina própria do intestino delgado pela via transcelular ou paracelular, onde, em indivíduos afectados, ocorre uma resposta imune adaptativa dependente da diamidação de moléculas de gliadina (uma prolamina) pela TTG, o autoantígeno predominante na DC.

A diamidação aumenta a imunogenicidade da gliadina, facilitando a ligação às moléculas HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, presentes nas células apresentadoras de antígenos (CAA). Esta ligação é responsável por activar, posteriormente, linfócitos T CD4+ reactivos à gliadina. Durante este processo, são produzidos Ac anti TTG, gliadina e actina, através de mecanismos ainda não totalmente conhecidos. Estes Ac poderão contribuir para as manifestações clínicas extra-gastrointestinais da DC, tal como a dermatite herpetiforme e a ataxia do glúten.

Adicionalmente a esta resposta imune adaptativa, ocorre uma resposta imune inata no compartimento epitelial, evidente na anatomia patológica pela linfocitose intraepitelial exuberante. Durante a evolução do processo inflamatório, os linfócitos intraepiteliais expressam os receptores dos linfócitos T natural killers NKG2D e CD9/NKG2A, que reconhecem os produtos (glicoproteínas da superfície celular) dos genes activados pelo *stress* MICA e MICB e da proteína HLA-E, presentes na superfície das células epiteliais. A interleucina 15 detém um papel importante no incremento da regulação destes receptores natural killer nas células epiteliais citotóxicas. Tanto a resposta imune da lâmina própria (adaptativa) como a intraepitelial (inata) parecem ser necessárias para o desenvolvimento da lesão celíaca completa, porém, o processo subjacente à interacção destas duas não é ainda totalmente conhecido. Doentes com DC desenvolvem uma resposta imune intensa contra algumas proteínas não-glutén presentes no trigo. A relevância destas proteínas não-glúten na patogénese da DC ainda não é clara. Todavia, uma classe destas proteínas, os inibidores da amilase-tripsina, poderão estar relacionadas com a lesão das células epiteliais através da activação da resposta imune inata, um processo compartilhado com a sensibilidade ao glúten não-celíaca (outra patologia relacionada com o trigo).⁴

Factores genéticos

A relevância da componente genética para o desenvolvimento de DC é clara, com base na sua prevalência aumentada entre os elementos de uma família e entre gémeos monozigóticos. Neste caso clínico, tal é notório atendendo ao seu irmão, à sua sobrinha e à sua prima em 3º grau paterna. Quase 100% dos pacientes com esta doença possuem

variantes específicas dos genes HLA classe II, HLA-DQA1 e HLA-DQB1 que, juntos, codificam as duas cadeias (alfa e beta) dos heterodímeros proteicos DQ2 e DQ8, presentes na superfície das CAA. Mais de 90% dos pacientes com DC são DQ2-positivos, e a quase globalidade dos restantes DQ8-positivos. Alguns indivíduos com DC não possuem a componente total dos alelos que constitui o haplótipo HLA-DQ2 e são, portanto, considerados HLA-DQ2-metade positivos. Quase todos os pacientes com DC são HLA-DQ2, DQ8 ou metade-DQ2 positivos. Porém, até 40% da população do continente americano, europeu e do sudoeste asiático também possui estas alterações genéticas, indicando que estas são necessárias, mas não suficientes para o desenvolvimento de DC, contribuindo para apenas 40% do risco genético. Estudos genéticos efectuados identificaram 39 regiões não-HLA associadas a aumento do risco de desenvolvimento de DC, que poderão futuramente providenciar um maior *insight* sobre os mecanismos patogénicos explicativos desta doença.

Outros factores

Apesar da componente genética e a ingestão de glúten serem factores prevalentes na população, apenas 1% da população padece desta doença, sugerindo que poderão existir outros factores que predisponham ao desenvolvimento desta patologia. Estes factores incluem infeções gastrointestinais, uso de antibióticos e inibidores da bomba de protões, inserção tardia do glúten na dieta (>6meses) e a microbiota intestinal, que dependendo da sua constituição específica poderá ser um factor protector ou predisponente para a DC.⁴

Sinais e sintomas

A doença celíaca pode ser dividida, historicamente, em típica, onde predominam sintomas de mal-absorção, nomeadamente diarreia, défice de crescimento e perda de peso, e atípica, na qual se enquadra a restante sintomatologia, nomeadamente distensão abdominal, obstipação, fadiga crónica, cefaleias, dor abdominal ou osteoporose.^{4 5 6}

Nos últimos 10 anos, porém, a apresentação clínica mais característica da DC mudou, sendo actualmente mais comum a apresentação de sintomatologia atípica, ao invés dos sintomas típicos que se tornaram bastante raros. Neste sentido, têm sido levadas a cabo tentativas para alterar a terminologia dos estadios clínicos da DC, sendo sugerido pelas *guidelines* de Oslo a adopção de conceitos como:

- DC sintomática, na qual se incluem sintomas gastrointestinais e extra-gastrointestinais;
- DC assintomática, na qual se efectua diagnóstico a doentes com serologia e histologia positiva, mas sem sintomas;
- DC clássica, onde se incluem sintomas como diarreia, défice de crescimento e perda de peso;
- DC não-clássica, onde se incluem os sintomas que não os de mal-absorção (subtipo que geralmente surge no período final da infância ou durante a idade adulta);
- DC subclínica, que engloba os doentes cuja apresentação da doença se encontra abaixo do *threshold* da detecção clínica.^{4 7 8 9}

Avaliando o quadro clínico apresentada por CR, que inclui tanto sintomatologia gastrointestinal como extra-gastrointestinal, esta parece pertencer à categoria de DC sintomática. No entanto, contrariamente ao padrão clínico mais frequente na actualidade, CR apresentava um predomínio de sintomas característicos de mal-absorção (sintomas clássicos), nomeadamente diarreia e perda ponderal, que foram os principais motivos para o seu internamento em 1997.

Osteoporose e anemia permanecem manifestações clínicas comuns em adultos. A prevalência de anemia é aproximadamente 12-20%, sendo que se observa quer etiologia ferropénica, quer etiologia da doença crónica. A gravidade de doença metabólica óssea varia com a idade e, entre indivíduos do sexo feminino varia também com o *status* menopáusico. A doença óssea foi observada em 50% dos homens e 40% das mulheres com DC. Ambas as manifestações referidas foram apresentadas pela doente em diferentes períodos da sua vida. A anemia ferropénica surgiu no contexto agudo da DC, estando desde então controlada, e a osteoporose surgiu posteriormente (2012), sendo actualmente seguida em reumatologia.

Outras manifestações possíveis da DC incluem dermatite herpetiforme e ataxia do glúten, ambas não verificadas neste caso clínico. A prevalência da dermatite herpetiforme na população geral é, sensivelmente, 1,2 a 39,2 em cada 100.000 pessoas. Esta apresentação cutânea caracteriza-se pela presença de *rash* com vesículas extremamente pruriginosas, que tendencialmente ocorrem nos cotovelos, joelhos e nádegas. A ataxia do glúten corresponde a uma ataxia idiopática esporádica associada a níveis de anticorpos anti-gliadina positivos com presença, ou não, de enteropatia.^{6 10}

Diagnóstico

Serologia

O diagnóstico da DC em adultos requer avaliação serológica e biópsia duodenal. Actualmente, o Colégio Americano de Gastroenterologia, a Sociedade Britânica de Gastroenterologia e as *guidelines* NICE recomendam a avaliação serológica específica da DC aos indivíduos adultos de alto risco para a doença (Quadro 1). A análise da concentração dos Ac IgA-TTG deve ser realizada como primeira opção de rastreio, uma vez que possui alta sensibilidade, alto valor preditivo negativo e porque é mais económica que analisar a concentração dos Ac anti-endomísio (AEM). Um estudo de 2000 pacientes (com uma prevalência de DC de 3,4%) comparou a sensibilidade de analisar IgA-TTG isoladamente e uma abordagem com duas etapas, na qual se avaliava IgA-TTG e AEM. A análise isolada de IgA-TTG provou ser um marcador mais sensível para a DC que a abordagem dupla IgA-TTG + AEM (sensibilidade de 90,9% vs 85,7%, e valor preditivo negativo 99,6% vs 99,7%), recomendando-se, portanto, a avaliação de IgA-TTG isolada como primeira opção de rastreio. Nos casos nos quais a análise de IgA-TTG revele valores positivos baixos (próximos dos valores considerados normais pelo laboratório), deve-se analisar a concentração de AEM, um método com uma maior especificidade (95%), porém mais dispendioso e cuja interpretação dos resultados pode ser mais subjectiva. A análise de Ac anti-péptido da gliadina diamidada (PGD) poderá permitir o reconhecimento de alguns casos de DC não detectados pelos métodos serológicos anteriores. Porém, aumentos isolados na concentração deste Ac (contexto serológico normal de Ac anti-TTG) possuem um baixo valor preditivo positivo para a DC. ⁴

Quadro 1. National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines para avaliação serológica 2015

Efectuar avaliação serológica da DC a pacientes com os seguintes sintomas:

- Dor abdominal persistente e inexplicada ou sintomas gastrointestinais;
- Deficit do Crescimento;
- Fadiga prolongada;
- Perda de peso inesperada;
- Úlceras orais persistentes ou graves;
- Deficit de ferro, vitamina B12 ou folatos inexplicada;
- Diabetes Mellitus tipo 1 (aquando do diagnóstico);
- Doença da tiróide autoimune (aquando do diagnóstico);
- Síndrome do intestino irritável (em adultos);
- Familiares em 1º grau de indivíduos com DC.

Considerar avaliação serológica da DC a pessoas com alguma das seguintes características:

- Patologia metabólica óssea (densidade mineral óssea reduzida ou osteomalacia);
- Sintomas neurológicos inexplicados (principalmente neuropatia periférica ou ataxia)
- Valores das enzimas hepáticas persistentemente elevados, sem causa conhecida;
- Defeitos do esmalte dentário;
- Síndrome de Down;
- Síndrome de Turner.

Resultados falso positivo podem surgir em contexto de reação cruzada de anticorpos em casos de infecções entéricas, doença hepática crónica, insuficiência cardíaca congestiva ou hipergammaglobulinemia, entre outros.

Pacientes com défice de IgA não produzem IgA-TTG ou IgA-AEM, podendo consequentemente apresentar um resultado falso negativo. Para garantir que indivíduos com défice de IgA são adequadamente avaliados para DC, recomenda-se realizar a análise da concentração total de IgA ou a análise de IgA + IgG em todos os indivíduos.¹¹ Nestes doentes pode avaliar-se alternativamente a IgG-TTG, IgG-AEM ou IgG-PGD. É fulcral que os pacientes sejam aconselhados a manter uma dieta com glúten antes da avaliação serológica e histológica, para evitar resultados falso negativos. Historicamente, o consumo mínimo de glúten necessário para o diagnóstico (*gluten challenge*) tem sido 10g por dia, o equivalente a 4 fatias de pão, durante 6 meses. No entanto, estudos efectuados mais recentemente mostraram que consumos diários mais baixos e menos extensos poderão ser suficientes para induzir as alterações serológicas e histológicas em doentes com DC.^{4 12} Os títulos de Ac correspondem ao nível de atrofia vilosa, pelo que em lesões mais reduzidas os seus valores podem estar baixos ou mesmo negativos. Desta forma, serologias negativas não excluem o diagnóstico, devendo efectuar-se biópsia intestinal caso haja uma elevada suspeita de DC. Serologias negativas (Ac-TTG negativos) podem igualmente ocorrer com lesões histopatológicas e

apresentação genética características da DC, em contexto de doença celíaca seronegativa (DCSN). Esta é caracterizada por uma forte afinidade entre os antígenos e anticorpos, ocorrendo a deposição de imunocomplexos TTG/anti-TTG na mucosa, com consequente diminuição dos níveis circulantes de Ac. A deteção destes depósitos de complexos na biópsia de intestino delgado é altamente sugestiva de DC, estando mesmo associada a uma forma mais grave desta doença. Caso a serologia seja positiva, mas não se verifique a presença de atrofia vilosa na biópsia, poderá tratar-se de doença celíaca potencial (DCP). Nesta condição, parte dos indivíduos desenvolverá atrofia vilosa se mantiverem a ingestão de glúten, enquanto que os restantes permanecerão neste estado ou terão uma negatificação da serologia.⁵ Uma vez que a distribuição das lesões da DC frequentemente não é uniforme, poderá igualmente suceder que a atrofia vilosa esteja presente mas não seja detectada pelas biópsias. Assim sendo, se esta condição persistir, poderá justificar-se a realização de novas biópsias ou a utilização de cápsula endoscópica.

Biópsia

A biópsia do intestino delgado é considerada o *gold standard* no diagnóstico da DC. Em indivíduos normais, a mucosa do intestino delgado é constituída por vilosidades que se prolongam além da superfície da mucosa e criptas de Lieberkühn, que se prolongam para dentro da superfície mucosa.¹¹ Na DC as amostras histológicas apresentam aumento dos linfócitos intraepiteliais, hiperplasia das criptas e atrofia vilosa (Marsh modificado tipo 3), sendo esta última a alteração histológica que permite efectuar um diagnóstico definitivo (Tabela 1). Esta é caracterizada pelo alisamento da superfície mucosa, secundário ao encurtamento das vilosidades, associado ao aumento da mitose das células das criptas. É igualmente possível encontrar células plasmáticas, linfócitos, eosinófilos e macrófagos na lâmina própria (Figura 2).⁴

Tabela 1. **Sumário de classificações histológicas frequentemente usadas na DC**

Marsh modificado (Oberhuber)	Critérios Histológicos			Corazza
	Aumento dos linfócitos intraepiteliais*	Hiperplasia das criptas	Atrofia das vilosidades	
Tipo 0	Não	Não	Não	
Tipo 1	Sim	Não	Não	Grau A
Tipo 2	Sim	Sim	Não	
Tipo 3a	Sim	Sim	Sim (parcial)	Grau B1
Tipo 3b	Sim	Sim	Sim (subtotal)	
Tipo 3c	Sim	Sim	Sim (total)	Grau B2

* > 40 linfócitos intraepiteliais por 100 enterócitos, segundo os critérios de Marsh modificados (Oberhuber)
 > 25 linfócitos intraepiteliais por 100 enterócitos, segundo os critérios de Corazza

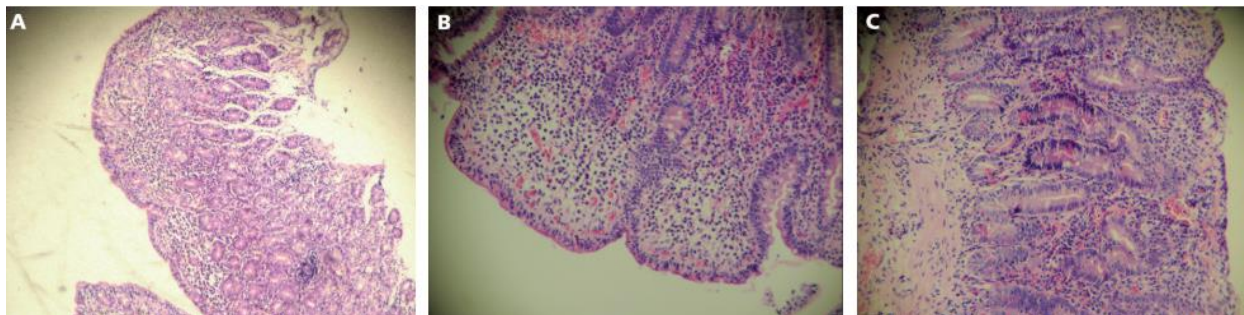


Figura 2. **Imagens histológicas da DC. Biópsias duodenais coradas com Hematoxilina-eosina.**

- A) Atrofia total das vilosidades;
 B) Linfócitos intraepiteliais >40 por cada 100 enterócitos;
 C) Hiperplasia das criptas.

Uma vez que, e como referido anteriormente, as alterações histopatológicas na DC poderão estar dispersas, é fundamental recolher diversas amostras do intestino delgado, nomeadamente uma ou duas do bulbo duodenal, e pelo menos quatro pós-bulbares.¹¹ Na avaliação das biópsias devem ser excluídas patologias que pelas suas características histológicas podem mimetizar a DC, como sendo infeções intestinais, doenças auto imunes,

doença intestinal inflamatória ou efeitos iatrogénicos (p.e. Olmesartan, um inibidor da angiotensina II).⁸

Genotipagem

A determinação do genótipo HLA, ainda que não seja requerida como um exame de rotina em todos os pacientes com suspeita de DC, pode deter valor diagnóstico em determinados cenários clínicos:

- Indivíduos seronegativos com evidência de atrofia vilosa na biópsia duodenal. Ainda que a DC seja a causa mais comum de atrofia vilosa, esta alteração pode ser causada por numerosas outras patologias. A realização de genotipagem HLA-DQ2 e HLA-DQ8 permite excluir DC, em caso de resultado negativo;
- Indivíduos com casos *borderline*, nos quais a serologia é negativa, a biópsia apresenta linfocitose duodenal (Marsh tipo 1) sem causa aparente e se mantém a suspeita de DC. Nestes doentes pode considerar-se, além da genotipagem, a realização de *gluten challenge*;
- Pacientes em DSG, que não podem ou não aceitam efectuar *gluten challenge*;
- Pacientes que não aceitam efectuar uma gastroscopia, caso em que a cápsula endoscópica poderá ser uma opção, além da genotipagem.
- Avaliação de familiares de doentes com DC, já que a ausência de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 quase sempre exclui DC, com um valor preditivo negativo superior a 99%.

A marcha diagnóstica do caso clínico apresentado foi pouco convencional, uma vez que, aquando da suspeita desta patologia durante o internamento em 1997, a EDA com realização de biópsias ocorreu em regime de DSG e sem realização prévia de serologias. Como a realização de biópsias ocorreu dias após a instauração do novo regime dietético, não existiu uma janela temporal que permitisse a normalização histológica, tendo-se verificado a presença das alterações histológicas características da DC, que confirmaram o diagnóstico. A realização prévia de avaliação serológica teria sido justificada pelo facto de CR apresentar previamente factores de risco (Quadro 1), nomeadamente o quadro clínico compatível com DC e o facto de ter um familiar em 1º grau (irmão) com esta patologia.

Tratamento

A principal abordagem terapêutica permanece a adesão a uma DSG. A melhoria dos sintomas tipicamente ocorre dentro de dias ou semanas, e frequentemente precede a normalização dos marcadores serológicos e da atrofia vilosa. Esta foi a abordagem terapêutica aplicada a CR, que rapidamente se mostrou eficaz com uma significativa melhoria dos sintomas que motivaram o internamento.

Apesar da eficácia, efectuar uma DSG rigorosa apresenta numerosas dificuldades, nomeadamente:

- Os alimentos isentos de glúten são substancialmente mais dispendiosos, sendo portanto um factor de risco para indivíduos com rendimentos mais baixos;
- A informação *online* disponibilizada aos doentes quanto aos alimentos sem glúten muitas vezes é variável, levando à confusão e incerteza;
- Surge um factor ansiogénico associado com as refeições fora do controlo do lar, onde o potencial consumo de glúten é superior.
- Certos medicamentos e suplementos podem apresentar quantidades vestigiais de glúten.

Aquando do diagnóstico, os doentes devem ser encaminhados para um dietista, com o intuito de ensinar o doente sobre fontes ocultas de glúten e os seus substitutos mais adequados. Adicionalmente o doente deve ser avaliado quanto a possíveis défices nutricionais, nomeadamente, ferro, ácido fólico, vitamina B12 e vitamina D (associado a um maior risco de desenvolver osteoporose ou fracturas ósseas). Poder-se-á igualmente considerar a toma da vacina pneumocócica, uma vez que a DC está associada a um maior risco de desenvolver pneumonia adquirida na comunidade.

A melhoria sintomatológica após DSG pode ocorrer igualmente em outras patologias, nomeadamente sensibilidade ao glúten não-celíaca e na alergia ao trigo. A sensibilidade ao glúten não-celíaca corresponde a um espectro de fenótipos clínicos no qual a ingestão de glúten produz sintomas gastrointestinais e extra-gastrointestinais, frequentemente semelhantes à DC. Nesta patologia, porém, não há evidência de alterações serológicas ou histológicas, sendo o diagnóstico desta patologia de exclusão.

A alergia ao trigo é distinta da DC e da sensibilidade ao glúten não-celíaca, uma vez que se trata de uma resposta de hipersensibilidade mediada por IgE, que ocorre entre minutos a horas após consumo de trigo. A sintomatologia apresentada inclui manifestações gastrointestinais, semelhantes à DC, manifestações respiratórias (normalmente desencadeadas pela inalação de farinha de trigo), anafilaxia induzida pelo exercício e urticária de contacto.⁶

Terapêuticas alternativas à DSG, nomeadamente agentes intraluminais, imunomoduladores e vacinas,⁶ estão em vários estadios de investigação, porém ainda não existem alternativas viáveis comercializadas.⁴

Monitorização da DC e complicações

Cerca de 20% dos pacientes com DC possuem sintomas persistentes ou recorrentes, enquanto mantêm uma DSG, estando estes casos associados a diversas condições (Quadro 2).

Quadro 2. Causas de DC não-responsiva
<u>Diagnóstico inicial incorrecto</u> <ul style="list-style-type: none">- Sensibilidade ao glúten não-celíaca- Atrofia vilosa seronegativa
<u>Exposição accidental ao glúten</u>
<u>Outras causas</u> <ul style="list-style-type: none">- Síndrome do intestino irritável- Sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado- Intolerância alimentar- Insuficiência pancreática exócrina- Colite microscópica
<u>DC refractária</u>

O primeiro passo essencial na avaliação destes doentes é confirmar a fidedignidade do diagnóstico inicial de DC, recorrendo caso necessário, e se não efectuado anteriormente, à genotipagem HLA e ao *gluten challenge*. Quando o diagnóstico de DC é confirmado, a causa mais comum da sintomatologia é a exposição ao glúten inadvertida, que deverá ser apurada,

caso possível, por um nutricionista especializado nesta matéria. A DC não-responsiva pode igualmente ocorrer por sobreposição de outras patologias, nomeadamente síndrome do intestino irritável, colite microscópica, intolerância à lactose ou frutose, insuficiência pancreática ou sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado.⁴

Entre 1% a 2% dos pacientes com DC desenvolvem DC refractária,¹¹ na qual há manifestação persistente ou recorrente de sintomas de mal-absorção e atrofia vilosa, com garantia de controlo rigoroso de DSG. É tipicamente diagnosticada depois dos 50 anos e está associada a uma maior taxa de mortalidade. Pacientes com suspeita de DC refractária devem efectuar gastroscopia com colheita de biópsia duodenal para averiguação da presença de células T anormais, através de imunohistoquímica, citometria de fluxo e PCR, procurando detectar-se reconfiguração do gene do receptor γ dos linfócitos T (R γ LT) . Os linfócitos intraepiteliais anormais em pacientes com DC refractária tipo 2 possuem um défice de CD8, CD3 e expressão de R γ LT da superfície celular, apresentando simultaneamente CD3 intracitoplasmático e reconfiguração oligoclonal do gene R γ LT. Os indivíduos que não apresentam linfócitos T anormais, DC refractária tipo 1, possuem melhor prognóstico que os doentes com DC refractária tipo 2, apresentando este subtipo elevado risco de progressão para linfoma de células T associado a enteropatia.⁴

A monitorização da adesão à DSG é essencial no acompanhamento a longo prazo dos doentes, podendo ser avaliada pela análise das concentrações de Ac anti-PGD, anti-TTG e antiendomísio. A não adesão à dieta conduz à manutenção de DC activa com permanência de atrofia vilosa, factor relacionado com não só maior probabilidade de desenvolvimento de linfoma de células T associado a enteropatia, como também adenocarcinoma do intestino delgado ou linfomas de células B ou T não-Hodgkin (risco 11 vezes maior face à população geral).^{6 7}

CR refere respeitar a DSG recomendada, afirmação suportada pela ausência de sintomas e ausência de Ac-TTG, avaliados em 2019.

Devido ao maior risco de desenvolvimento de osteoporose e fracturas, associado ao défice de vitamina D, a *British Society of Gastroenterology* recomenda a avaliação da densidade mineral óssea um ano após o início da DSG, em doentes com >55 anos ou naqueles com outros factores de risco para osteoporose.⁴

Síndrome de Melkersson-Rosenthal

O Síndrome de Melkersson-Rosenthal apresenta uma incidência de 1:1250 indivíduos.¹³ O *onset* desta patologia pode ocorrer a qualquer idade, sendo mais comum entre os 25 e 40 anos (CR foi diagnosticada aos 48 anos), sem predomínio de sexo ou raça.¹⁴ Manifesta variabilidade intra e inter-familiar na idade de apresentação, frequência dos episódios e resposta ao tratamento com corticosteroides.¹⁵

O diagnóstico e tratamento desta doença é dificultado, uma vez que a etiologia não é clara, sendo sugerido por alguns autores uma possível transmissão genética (autossómica dominante), associada a uma mutação numa proteína transportadora de ácidos gordos (FATP1).¹⁵ Adicionalmente, a reacção alérgica ao cobalto, reacção alérgica a componentes alimentares (nomeadamente o glutamato monossódico), linfogranulomatose, infecções parodontais, amigdalites, hipertrofia das adenóides, infecções virais, nomeadamente o herpes simplex, e infecções bacterianas foram consideradas como possíveis factores causadores desta doença. De notar que a doente refere episódios frequentes de amigdalite na infância, que motivaram amigdalectomia, e reativações ocasionais do herpes simplex. Todavia, não existem ainda evidências que o SMR tenha uma origem infecciosa, alérgica ou de transmissão genética.³ A aparente agregação familiar do SMR motivou o encaminhamento de CR para a consulta de genética médica. Aqui explanou-se que, ainda que se possa pressupor uma possível predisposição genética que se traduza numa maior probabilidade de os familiares de CR desenvolverem SMR, “na ausência de uma etiologia conhecida, não é possível prever quais poderão vir a desenvolver a doença”, não se sugerindo qualquer medida de vigilância para os familiares.

Sinais e Sintomas

O sinal mais frequente no SMR é edema orofacial agudo, difuso, não doloroso e Godet negativo. Este ocorre com maior frequência no lábio superior, localização verificada na primomanifestação de CR, e tende a desaparecer semanas a meses depois.¹⁴ O SMR de CR manifesta-se predominantemente na forma monossintomática, como queilite granulomatosa (edema dos lábios), tendo sido raramente objectivada a presença de assimetria facial, atribuível a parésia do nervo facial, ou a presença de língua escrotal.¹⁶ Fissuras, associadas ao edema, podem ser observadas na área central (queilite central), cantos da boca (queilite angular), relatado pela doente do presente caso, mas podem também ser localizadas noutras regiões do lábio afectado.

O segundo sinal mais comum é a paralisia facial, que pode ser observada entre 30% a 35% dos pacientes. A paralisia pode ser classificada (1) enquanto transitória ou permanente e (2) segundo a sua distribuição - unilateral, bilateral ou parcial. Clinicamente é indistinguível da paralisia de Bell, tendo habitualmente uma instalação súbita, podendo raramente instalar-se de forma gradual em 24 a 48 horas, com resolução completa ao fim de algumas semanas.¹⁷ A etiologia da paralisia do VII par foi associada à pressão causada pelo edema na passagem do nervo no canal facial no osso temporal, mas também à infiltração granulomatosa do nervo. A paralisia do facial associada ao SMR pode surgir meses ou anos antes ou depois do edema orofacial.

O terceiro sinal clínico característico do SMR é a língua escrotal ou plicata.³ Esta é uma anormalidade comum na população geral, estando associada a diversas doenças, nomeadamente síndrome de Down (trissomia 21), síndrome de Pierre-Robin ou síndrome de Sjögren. De notar que este sinal clínico parece seguir um modo de transmissão genética poligénica.¹⁸ A maior prevalência deste sinal na população geral traduz-se na menor importância que lhe é atribuída aquando do diagnóstico de SMR.

Outra sintomatologia que poderá estar presente é a nevralgia do nervo trigémio, paralisia ocular, cefaleia, queratite e disfunção das glândulas lacrimais ou salivares, tendo CR descrito episódios de xerostomia e xeroftalmia.³

O SMR pode reaparecer em intervalos irregulares e apresenta irreversibilidade dos sintomas após determinado número de episódios, características que se verificam notoriamente no caso clínico presente, em que mesmo sob terapêutica permanente corticosteroide, a doente manifesta discreto edema labial intercrises.¹⁴

Diagnóstico

A raridade deste síndrome determina o seu laborioso diagnóstico.

A tríade clássica desta doença apenas é observada em 8% a 18% dos pacientes, factor que dificulta o diagnóstico. Nos casos nos quais há manifestação da tríade clássica, 78% são mulheres.

A presença de, pelo menos, paralisia facial idiopática ou língua escrotal associado a edema orofacial permanente ou recorrente é suficiente para realizar o diagnóstico de SMR.³ Laboratorialmente podem ser encontradas alterações, nomeadamente ligeira elevação da velocidade de sedimentação ou das globulinas, moderada linfocitose e/ou eosinofilia, mas que não confirmam o diagnóstico de SMR.

Ainda que este seja um síndrome clínico e os achados histopatológicos não sejam necessários para efectuar o diagnóstico, a realização de uma biópsia poderá estar indicada como auxiliar no diagnóstico.

As alterações histopatológicas características do SMR incluem granulomas com células epitelióides, células gigantes de Langerhans com múltiplos núcleos, infiltração de células mononucleares perivasculares, granulomas não-caseosos, linfedema e fibrose. Pode ser um desafio detectar estas alterações, no entanto, a sua ausência não deve excluir o diagnóstico deste síndrome.

CR apresentava na primeira biópsia que efectuou em 2008, “infiltrado linfocitário disperso e em localização perivascular”, características de um possível estadio primordial da formação de granulomas. A efectiva objectivação de “pequenos granulomas epitelióides” ocorreu em 2011, ano em que é realizado o diagnóstico de SMR. Os aspectos observados nesta biópsia são igualmente compatíveis com outras granulomatoses orofaciais,¹⁵ nomeadamente sarcoidose e doença de Crohn que, embora histologicamente possam assemelhar-se ao SMR, clínica e laboratorialmente apresentam características não mencionadas por CR. A manifestação oral da sarcoidose consiste em nódulos focais com sinais sistémicos, e não em edema difuso sem sinais acompanhantes. Adicionalmente, os granulomas da sarcoidose tendem a coalescer e não a dispersar no tecido conjuntivo edematoso. Finalmente, CR não apresentava alterações da função renal, do cálcio sérico e urinário e das provas de função respiratória, permitindo excluir esta hipótese diagnóstica. A hipótese de doença de Crohn foi igualmente rejeitada pela ausência de patologia gastrointestinal, dermatológica, articular e oftalmológica concomitante e ausência de alterações laboratoriais características, nomeadamente anemia e trombocitose.¹⁹

Angioedema foi uma hipótese igualmente considerada pela similaridade clínica. No entanto, ao contrário do angioedema, neste caso verificava-se falta de resposta aos fármacos anti-histamínicos, ausência de prurido, tendência para permanecer durante um período superior de tempo e causar fibrose nos tecidos envolventes, em vez de um retorno ao estado original sem sequelas.¹⁴ O mecanismo imunológico foi descartado pelo resultado negativo obtido nos testes cutâneos, que permite afastar uma causa IgE-mediada ou de hipersensibilidade retardada. O mecanismo não imunológico do angioedema relacionado com reacções adversas a fármacos como os opióides, anti-inflamatórios não esteróides e inibidores da enzima de conversão da angiotensina foi da mesma forma rejeitado por ausência de história de ingestão destes fármacos. A hipótese de angioedema hereditário foi descartada pela presença de valores séricos normais das fracções do complemento, nomeadamente C4, e do C1q.¹⁷

No quadro 3 são apresentadas patologias que de igual modo poderiam ser incluídas no diagnóstico diferencial desta doente, mas que por ausência de sinais e sintomas, alterações laboratoriais e/ou histopatológicas foram excluídas.

Quadro 3. Diagnóstico diferencial do SMR

Infecções:

- Celulite;
- Erisipela;
- Impetigo;
- Hanseníase;
- Tuberculose (lupus vulgaris);
- Hepatite B;
- Triquinelose.

Doenças inflamatórias ou infiltrativas:

- Amiloidose;
- Paniculite.

Neoplasias

Queilite de Miescher

Lupus eritematoso discoide

Esclerodermia

Doença de Asher

Doença de Anderson-Fabry

Tratamento

O edema orofacial pode ser tratado com corticosteróides sistêmicos ou administrados no local da lesão. O SMR de CR foi tratado desde o primeiro surto em 2003 com corticosteróides, tratamento que esta mantém até à data desta história clínica. As dosagens e fármacos implementados variaram consoante a ocorrência de surtos, momento no qual se empregavam doses consideravelmente superiores, ao contrário dos períodos intercrise, em que se tentava efectuar uma redução da posologia, mantendo CR actualmente um esquema terapêutico de deflazacorte entre 1 a 5mg/dia. Esta terapêutica de corticosteroides contínua durante 17 anos poderá ser um dos principais factores que contribuíram para as alterações da mineralização óssea de CR, podendo porém não ser o único, uma vez que, como referido, a doente padece igualmente de doença celíaca e de menopausa cirúrgica (histerosalpingo-ooforectomia) aos 45 anos, sem terapia hormonal de substituição. Há evidências de que a paralisia facial tende a desaparecer na generalidade dos pacientes de forma espontânea num período de três semanas.³

Antibióticos ou analgésicos poderão estar indicados, assim como cirurgia reconstrutiva facial, massagens e estimulação eléctrica.¹⁴ Finalmente, terapêutica imunossupressora, como o micofenolato mofetil ou azatioprina, e inibidores do TNF-alfa foram testados, em mono ou politerapia, com resultados não consistentes.²⁰

Conclusão

CR foi diagnosticada no curso de 16 anos com duas patologias diametralmente diferentes, não só na sua apresentação clínica, como também na frequência com que ocorrem na população.

É inegável que o conhecimento científico sobre a fisiopatologia da DC tem evoluído nos últimos anos, porém, existem ainda lacunas que causam obstáculos ao desenvolvimento de estratégias preventivas, aplicáveis a indivíduos de alto risco. O desenvolvimento de novas terapêuticas alternativas à DSG poderá mostrar-se uma mais valia, não só através da melhoria da sintomatologia em doentes em DSG expostos acidentalmente ao glúten, como também pela possibilidade de substituir esta dieta em pacientes que apresentam uma fraca adesão.⁴

A etiologia do SMR encerra ainda muitos segredos, que dificultam o seu diagnóstico e a determinação de terapêutica mais direccionada e com menores efeitos adversos.

Apesar de clinicamente distintas, ambas as doenças partilham um pesado fardo psicológico, inerente às alterações no estilo de vida e desfiguração física, que não deverá ser desvalorizado sob pena de limitarem o dia-a-dia dos indivíduos afectados.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor Óscar Dias, pela escolha deste tema e pela confiança que depositou em mim ao me entregar este caso clínico.

Quero agradecer à Doutora Célia Costa, pela disponibilidade demonstrada em facultar informação fundamental para a construção deste caso clínico.

Um agradecimento especial a CR, pelo tempo que me concedeu e pela coragem e resiliência que demonstrou ao enfrentar os obstáculos aqui relatados.

Por fim, quero agradecer à minha família e amigos, por tudo.

Bibliografia

1. Guandalini S, Assiri A. Celiac disease: A review. *JAMA Pediatr.* 2014;168(3):272-278. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.3858
2. Nehra V, Marietta E V., Murray JA. Celiac Disease. *Encycl Hum Nutr.* 2012;1-4:298-306. doi:10.1016/B978-0-12-375083-9.00046-5
3. Paton D. The Melkersson-Rosenthal syndrome. A case report. *Am J Ophthalmol.* 1965;59(4):705-709. doi:10.1016/0002-9394(65)94002-X
4. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* 2018;391(10115):70-81. doi:10.1016/S0140-6736(17)31796-8
5. Taylor AK, Lebwohl B, Snyder CL et al. Celiac Disease. *GeneReviews® [Internet].* 2008. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1727/>.
6. Nehra V, Marietta E V., Murray JA. Celiac Disease. *Encycl Hum Nutr.* 2012;1-4(5):298-306. doi:10.1016/B978-0-12-375083-9.00046-5
7. Moscoso J. F, Quera P. R. Enfermedad celíaca. revisión. *Rev Med Chil.* 2016;144(2):211-221. doi:10.4067/S0034-98872016000200010
8. Walker MM, Ludvigsson JF, Sanders DS. Coeliac disease: Review of diagnosis and management. *Med J Aust.* 2017;207(4):173-178. doi:10.5694m/ja16.00788
9. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43-52. doi:10.1136/gutjnl-2011-301346
10. Mirza HA GA. Dermatitis Herpetiformis. *StatPearls Publ.* 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493163/>.
11. Kowalski K, Mulak A, Jasińska M, Paradowski L. Diagnostic challenges in celiac disease. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(4):729-737. doi:10.17219/acem/62452
12. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut.* 2013;62(7):996-1004. doi:10.1136/gutjnl-2012-302196
13. Sharma DR, Mohan C, Minnas RS, Mohindroo NK, Sharma ML. Melkersson-rosenthal syndrome. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;51(4):30-31. doi:10.1007/BF03022711
14. Caralli ME, Zubeldia JM, Alvarez-Perea A, Baeza ML. One of the faces of facial swelling: Melkersson-Rosenthal syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(4):265-267.

doi:10.18176/jiaci.0255

15. Pei Y, Beaman GM, Mansfield D, Clayton-Smith J, Stewart M, Newman WG. Clinical and genetic heterogeneity in Melkersson-Rosenthal Syndrome. *Eur J Med Genet.* 2018;(June):9-10. doi:10.1016/j.ejmg.2018.09.003
16. Critchlow WA, Chang D. Cheilitis Granulomatosa: A Review. *Head Neck Pathol.* 2014;8(2):209-213. doi:10.1007/s12105-013-0488-2
17. Clínic C, Case C, Costa C, et al. Síndrome de Melkersson-Rosenthal como causa de edema labial crônico , um desafio diagnóstico – caso clínico Melkersson-Rosenthal syndrome as cause of chronic labial edema , a diagnostic challenge – case report. 2004:400-413.
18. Sudarshan R, Sree Vijayabala G, Samata Y, Ravikiran A. Newer Classification System for Fissured Tongue: An Epidemiological Approach. *J Trop Med.* 2015;2015(April 2012):1-5. doi:10.1155/2015/262079
19. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1088-1103. doi:10.1016/j.mayocp.2017.04.010
20. Gharbi A SS. Cheilitis Granulomatosa (Miescher Melkersson Rosenthal Syndrome). *StatPearls Publ.* 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470396/>.